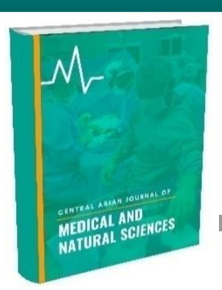
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 04 | Jul- Aug 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Современные Взгляды На Патогенетические Аспекты Синдрома Поликистозных Яичников У Женщин Репродуктивного Возраста. Современные Подходы К Выбору Диагностики И Лечения

1. **Музаффарова М. Х.**
2. **Ихтиярова Г. А**
3. **Иргашев Д. С.**
4. **Бобоев К. Т**

Received 22nd Jun 2022,
Accepted 23rd Jul 2022,
Online 25th Aug 2022

[1, 2, 3] ООО госпиталь Доктор Д; Бухарский Медицинский Институт

[4] Республиканский специализированный научно-практическиймедицинский центр гематологии МЗ РУз

Резюме: Синдром поликистозных яичников является одной из самых частых эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста. Частота СПКЯ составляет около 30% среди пациенток гинекологов-эндокринологов, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75%. До 95% случаев гирсутизма у женщин связано с синдромом поликистозных яичников. Методы диагностики обширны и не ограничиваются только репродуктивной сферой. В статье представлены основные методы диагностики и стратегия лечения пациентов с СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, яичники, гиперандрогения, метаболические нарушения, овуляция, инсулинорезистентность, бесплодие, ВРТ.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) -это мультифакториальное гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением менструального цикла, хронической ановуляцией, гиперандрогенией, увеличением размеров и изменением морфологической структуры яичников [12, 15, 16]. СПКЯ был впервые описан Штейном и Левенталем как синдром олигоаменореи и поликистоза яичников, который в различной степени сопровождался гирсутизмом, акне и ожирением [2,3]. Актуальность проблемы СПКЯ определяется большой распространенностью этой патологии [5, 13, 17, 20, 31]. Частота синдрома в популяции составляет 11-15% [14, 24], в структуре ановуляторного бесплодия - 70-75% [3, 12, 18, 30], среди пациенток гинекологов-эндокринологов - 30%, у женщин с гирсутизмом - 85% [24]. СПКЯ - социально значимая эндокринная патология, которая приводит к бесплодию, более частому развитию депрессии у молодых пациенток и снижает качество жизни этих женщин [2, 29]. Это серьезная проблема для здоровья женщин во всем мире. За 75 лет изучения синдрома поликистозных яичников были разработаны различные методы лечения синдрома поликистозных яичников. Однако эта патология по-прежнему занимает лидирующую позицию среди причин эндокринного бесплодия. Поэтому остается актуальной необходимость дальнейшего усовершенствования имеющихся и разработки новых оптимальных методов лечения.

Этиология и патогенез СПКЯ

Этиология заболевания в настоящее время до конца не изучена. Наибольшее значение имеют следующие факторы [6, 7, 8]:

1. Патология течения беременности и/или родов у матери пациентки (угроза прерывания беременности, гестоз, преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток, слабость родовой деятельности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, острая асфиксия плода, хроническая гипоксия плода).
2. Перенесенные девочкой в различные периоды жизни, особенно в пубертате, острые или хронические инфекции: лидирующее место занимают заболевания рото- и носоглотки (частые ангины, хронический тонзиллит, корь, краснуха, туберкулез, вирусный гепатит А), нейроинфекции, а также интоксикации.
3. Черепно-мозговые травмы (сотрясения, контузии, ушибы головного мозга).
4. Психоэмоциональное напряжение, стрессы, психические травмы, повышенные учебные нагрузки и хронический информационный стресс.
5. Хронические рецидивирующие воспалительные заболевания внутренних половых органов.
6. Врожденный генетически детерминированный дефект ферментативных систем яичника.
7. Наследственный фактор.

Наиболее заслуживающая внимание гипотеза о генетической детерминированности СПКЯ, была предложена авторами Franksetal. (2006) [8**]**. Согласно этой теории, СПКЯ является генетически детерминированная патология яичников, характеризующаяся избыточной выработкой андрогенов. В эмбриональном периоде, воздействие избытка андрогенов на ось гипоталамус-гипофиз-яичники плода может вызвать ряд неблагоприятных событий, которые могут определить начало СПКЯ в период полового созревания девочек.

В последние годы, делается много попыток идентифицировать конкретные гены, лежащие в основе формирования и клинического течения СПКЯ. Было выявлено большое количество генов-детерминантов, наиболее значимых которые, можно разделить на 2 группы:

а) группа генов-регуляторов, контролирующие метаболические процессы обмена глюкозы и, соответственно, состояние гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (гены INS, PPAR-γ и т.д.);

б) гены, отвечающие за синтез стероидных гормонов и индивидуальную чувствительность тканей к андрогенам (гены CYP11α, CYP17A, AR и т.д.). Помимо этих, имеются другие генетические детерминанты и эпигенетические факторы, которые могут повлиять исключительно на клиническое течение СПКЯ. Вместе с тем маловероятно, что синдром является моногенным, т.е., развивается вследствие дефекта одного гена, скорее всего, он является полигенным.

Следует подчеркнуть, что, изучение роли генетических компонентов в этиологии различных форм нарушения развития и функционирования репродуктивной системы женщин является приоритетной областью репродуктивной медицины и одним из наиболее активно развивающихся направлений современной медицины и генетики [10,11]**.**

Женщины с диагнозом СПКЯ с высокой степенью подвержены к ожирению, повышенному риску сахарному диабету 2 типа, (СД2), артериальной гипертензии, сердечно-сосудистым заболеваниям и другим метаболическим осложнениям, а также, бесплодию и раку эндометрии.

В настоящее время неоспоримым признано положение о том, что инсулинорезистентность лежит в основе некоторых гинекологических заболеваний, протекающих с хронической ановуляцией и гиперандро-генией [14, 34]. Наиболее часто встречающимися заболеваниями репродуктивной системы, этиопатогенетически связанными с гиперинсулинизмом, являются синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперпластические процессы эндометрия. Овариальная дисфункция в виде хронической ановуляции встречается почти в 100 % случаев этих заболеваний: при СПКЯ является причиной бесплодия, при гиперпластических процессах эндометрия реализуется в абсолютную или относительную гиперэстрогению, что приводит в конечном итоге к развитию патологии эндометрия. Патогенетически обоснованное лечение пациенток этих групп предполагает не только назначение гормональных препаратов с целью регуляции менструального цикла, но и коррекцию патофизиологических процессов, сопровождающих инсулино-резистентность приводящих к овариальной дисфункции [8, 9, 34].

Влияние инсулина на яичниковый стероидогенез реализуется как через собственные рецепторы, так и опосредовано через рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1). Инсулин стимулирует гормональную активность всех отделов яичника: гранулёзу, теку, строму, что приводит к повышению синтеза всех половых стероидов [1, 28]. Однако наиболее значимо влияние инсулина на повышение активности 17а-гидроксилазы и 17а-лиазы, ключевых ферментов биосинтеза андрогенов в яичниках. Активация стероидогенеза происходит ещё и за счёт повышения количества рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) в гранулёзе, вызванное гиперинсулиниз-мом. Ростовые эффекты инсулина на яичник проявляются в стимуляции интерстициальных клеток теки, что, помимо гиперандрогении, приводит к формированию поликистозной структуры и увеличению его объёма. Избыток андрогенов тормозит фолликулоге-нез, вызывая преждевременную атрезию фолликулов [21, 25].

Таким образом, яичниковый стероидогенез при инсулинорезистентности характеризуется избыточным образованием андрогенов, монотонным характером секреции эстрадиола (E2), не достигающим уровня середины фолликулярной фазы здоровой женщины [1, 2, 6].

Кроме этого, ожирением или избыточной массой тела страдают около 60–70% пациенток с СПКЯ, а ожирение, как известно связано с развитием инсулинорезистентностии СД [4]. Однако некоторые исследователи показали, что инсулинорезистентность также присутствует у некоторыхженщин с *СПКЯ без ожирения(рис.1)* [13].

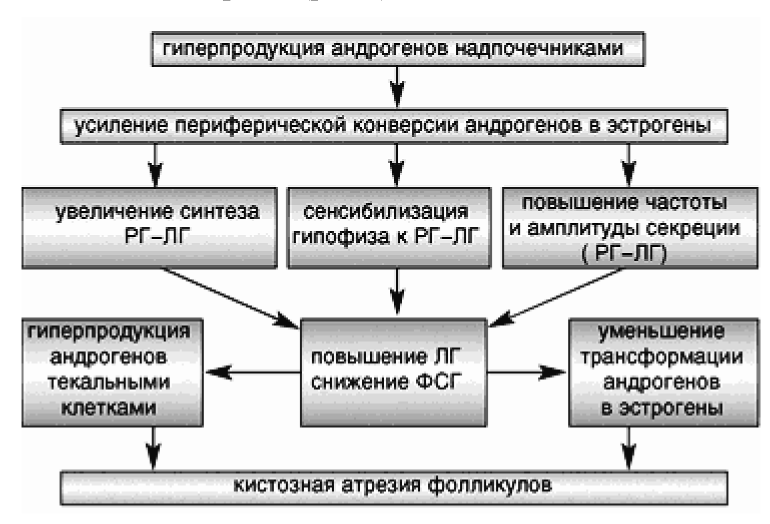


Рисунок 1. Патофизиология СПКЯ [13].

Согласно современным представлениям, в развитии и прогрессировании СПКЯ важную роль играет порочный круг в гормонально-метаболических нарушениях [14,15]. Гиперандрогения способствует возникновению абдоминального и висцерального ожирения, что в свою очередь вызывает развитие инсулинорезистентности и компенсаторную гиперинсулинемию, приводящие к гиперсекреции андрогенов в яичниках и надпочечниках. Подобная циклическая патогенетическая синтропия между инсулинрезистентность, гиперинсулинемией и гиперандрогенией в сочетании с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией приводит к формированию дисфункции яичников, которая в конечном итоге, может привести к ановуляции и развитию бесплодия (рис.2) [16].

Нарушения овуляции (нерегулярная овуляция или ее полное отсутствие) составляют около 30% всех причин бесплодия у женщин. По данным авторов СПКЯ является основным этиологическим фактором ановуляторного бесплодия, составляя примерно у 70% в структуре бесплодного брака [17,18,19] . Помимо этого, у пациентов с СПКЯ также может возрастать риск выкидыша и осложнений беременности, таких как гестационный СД из-за гормонального дисбаланса [20,21].

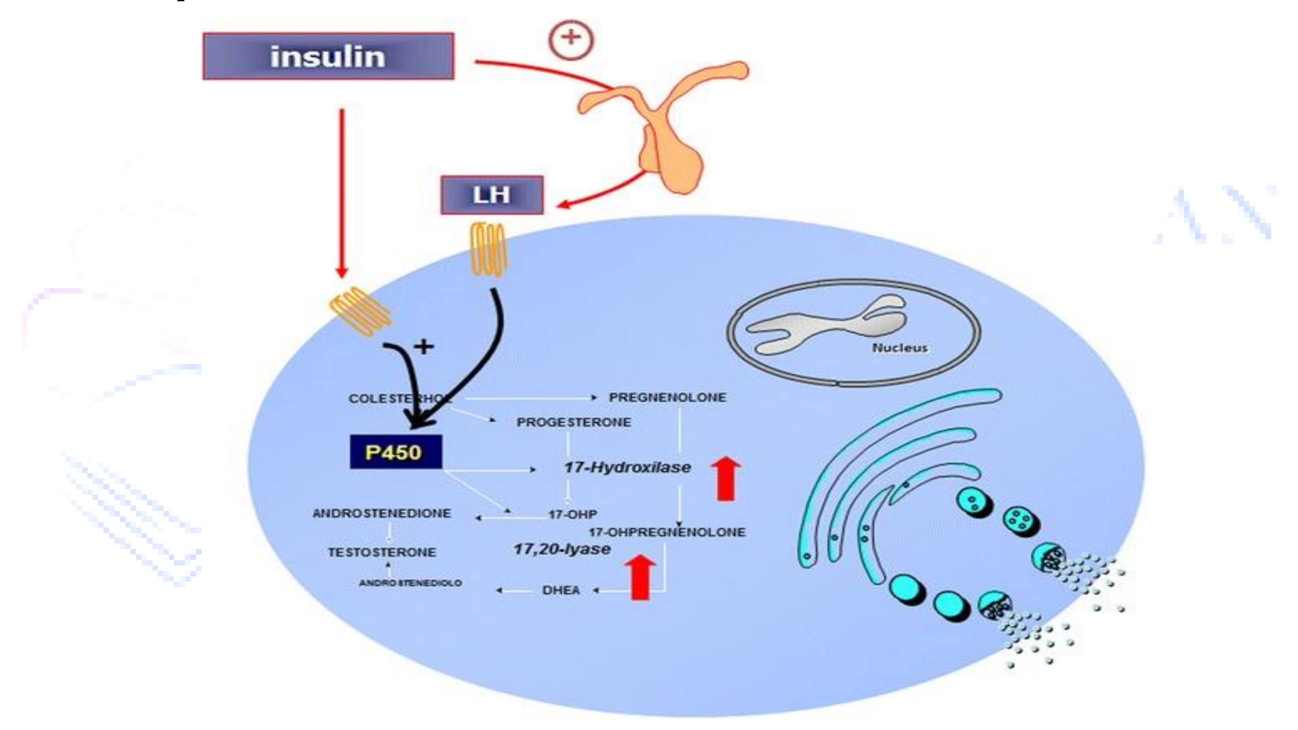


Рисунок 2. Гиперинсулинемия и патогенетический путь развития гиперандрогении [16].

Диагностика СПКЯ

Характерный анамнез, внешний вид и клиническая симптоматика облегчают диагностику СПКЯ. В современной клинике диагноз СПКЯ можно поставить без гормональных исследований, хотя они также имеют характерные особенности. Диагностика СПКЯ является сложным у подростков, учитывая возраст и проблемы развития в этой группе. Стратегия обследования пациенток с подозрением на СПКЯ включает в себя тщательный сбор клинического анамнеза, физикальном осмотре, оценку наличия гирсутизма, трансвагинальное УЗИ репродуктивных органов, лабораторные, точнее, гормональные тесты для выявления гиперандрогении и по мере необходимости олиго-ановуляции [22].

По заключению Роттердамского консенсуса, проходившего с участием экспертов Европейского общества фертильности и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and

Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) в 2003 г., критерии диагностики СПКЯ были расширены, что привело к увеличению частоты данного заболевания в популяции [6,19]. По этому определению диагноз СПКЯ ставится, если у женщины одновременно присутствуют любые два из трёх следующих признаков: симптомы избыточной активности или избыточной секреции андрогенов (клинические или биохимические); олигоовуляция или ановуляция; поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и если при этом исключены другие причины, которые могут вызвать поликистоз яичников. Кроме того, инсулинорезистентность и повышенный уровень ЛГ в сыворотке крови, ожирение пациенток также являются общими признаками СПКЯ [24].

Однако по последним данным, Jain T, с соавторами (2021) путем анализа всемирного набора данных о СПКЯ получили более полное представление о распределении патологии и его различных клинических фенотипах. По данным этих авторов, наиболее частыми симптомами СПКЯ были вздутие живота, лицевой гирсутизм, нерегулярные менструальные циклы, гиперпигментация и облысение, которые шире, чем те, которые были включены в Роттердамские критерии [27].

Не исключено, что в будущем критерии постановки диагноза СПКЯ еще будут уточняться. В научной литературе существует немало критических статей, где Роттердамское определение подвергается сомнению [21,24]. Их авторы придерживаются мнения, что данные, полученные при исследованиях с участием пациенток с избытком андрогенов, не обязательно могут быть экстраполированы на пациенток без гиперандрогении.

При этом, необходимо обязательное исключение других этиологических причин нарушения гиперандрогении и дизовуляции - нарушения менструального цикла [26].

Лечение СПКЯ

Терапевтическая стратегия при СПКЯ зависит от этиопатогенеза и клинического фенотипа патологии и должна быть направлена на: изменение образа жизни, снижению уровня экспрессии (секреция) и действию андрогенов, улучшению метаболического статуса и фертильности у женщин [28,29].

Современный алгоритм ведения женского бесплодия, связанного с СПКЯ [30,31,32]:

1) изменение образа жизни - является лечением первой линии. Пациентам рекомендуется физическая активность. Снижение массы тела от 5 до 10% в течении шести месяцев независимо от индекса массы тела может улучшить ответ на стимуляцию овуляции;

2) проведение фармакотерапии и хирургический подход- являются лечением второй линии - программы лечения, направленное на индукции овуляции, способствующих созреванию яйцеклетки; Хирургический подход - лапароскопический дриллинг яичников;

4) вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ, ЭКО) – наиболее эффективный способ, проводятся после неэффективности фармакологической стимуляции овуляции или при наличии других показаний, таких как повреждение маточных труб (третья линия лечения). Метаанализ исходов беременности после программ ВРТ у женщин с и без СПКЯ проведенных Heijnen EM с соавторами (2005) показал одинаковый показатель беременности и родов. Количество оплодотворенных ооцитов достоверно не различалось между пациентами с СПКЯ и контрольной выборкой. Крайне редко сообщалось о случаях синдрома гиперстимуляции яичников после извлечения ооцитов [33].

Необходимо подчеркнуть, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении СПКЯ, многие вопросы, касающиеся патогенеза и связанных с ним метаболических и репродуктивных нарушений до сих пор остаются неоднозначными и спорными. Отсутствие единой концепции патогенеза объясняется гетерогенностью клинической картины заболевания, в частности среди представительниц различных этнических групп и популяций. Следует отметить что, проводимая традиционная программа лечения СПКЯ путем применения препаратов, обладающих антиандрогенной активностью, часто не только не приводит к восстановлению фертильности, но и увеличивает риск возникновения различных метаболических осложнений.

Все вышеизложенное делает актуальным проведение исследования, направленного на усовершенствование высокотехнологичных способов восстановления естественной фертильности и повышения эффективности программ ВРТ, с учетом современных представлений об этиологии и патогенезе СПКЯ.

На сегодняшний день, в Узбекистане СПКЯ остается одним из самых распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Сложившаяся ситуация требует реализации комплексных эффективных мер, направленных повнедрениювысокотехнологичных методов диагностики, прогнозирование клинического течения, а также лечебных программ по восстановлению естественной фертильности и повышения эффективности программ ЭКО. Разработать собственные клинико-лабораторные нормативы, аргументированные и персонифицированные лечебные подходы восстановления естественной фертильности, учитывая жизненные приоритеты женщин и фенотипические проявления СПКЯ.

Помимо этих,с целью выработки единых подходов к диагностике и лечения СПКЯ в республике, считаем необходимым проведение междисциплинарных научных исследований (в областигинекологии, репродуктологии, эмбриологии, эндокринологии, молекулярной генетики) исовместно определить приоритеты развития фундаментальных, прикладных иинновационных научных исследований.

Список Использованной Литературы / References

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowtiz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016 Aug 11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57. PMID: 27510637.
2. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214:247. e1–247.e11.
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181–191.
4. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. Appl Clin Genet. 2019 Dec 24;12:249-260. doi: 10.2147/TACG.S200341. PMID: 31920361; PMCID: PMC6935309. Kovanci E, Buster JE. Polycystic ovary syndrome. Clin Gynecol. 2015. Second Edition.
5. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):38. Published 2016 Jul 16. doi:10.1186/s12958-016-0173-x/

6. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. J Hum Reprod Sci. 2020 Oct-Dec;13(4):261-271. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_95_18. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33627974; PMCID: PMC7879843.

7. Day F, Karaderi T, Jones MR, et all. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. PLoS Genet. 2018 Dec 19;14(12):e1007813. doi: 10.1371/journal.pgen.1007813. Erratum in: PLoS Genet. 2019 Dec 5;15(12):e1008517. PMID: 30566500; PMCID: PMC6300389.

8. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. Int J Androl. 2006 Feb;29(1):278-85; discussion 286-90. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00623.x. Epub 2005 Dec 22. PMID: 16390494**.**

9. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J. Pediatr.* 2001;138:38–44. doi: 10.1067/mpd.2001.109603.

10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004 Jan;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004. PMID: 14711538.

11. Bruni V, Capozzi A, Lello S. The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: the State of the Art. Reprod Sci. 2021 Mar 11. doi: 10.1007/s43032-021-00515-4. Epub ahead of print. PMID: 33709373.

12. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. Obstet Gynecol. 2018 Aug;132(2):321-336. doi: 10.1097/AOG.0000000000002698. PMID: 29995717.

13. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev. 2003 Oct;24(5):633-67. doi: 10.1210/er.2002-0015. PMID: 14570747.

14. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5):467-520. doi:10.1210/er.2015-1104/

15. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:270–284.

16. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism of hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril.* 2008;89:1039–1048. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.091.

17. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. BMJ. 2003;327:546–549.

18. ESHRE Capri Workshop Group Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. Hum Reprod Update. 2012;18:586–599.

19. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 Feb. PMID: 25340218.

20. Rees DA, Jenkins-Jones S, Morgan CL. Contemporary reproductive

21. Navruzova, Sh.I., Akhmedov, A.T. “"AUTOIMPLANTATION OF THYMUS IN SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL HEART DEFECTS." CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES, - 2021. – Vol. 2.3 - (2021). – P.: 88-98.

22. Outcomes for patients with polycystic ovary syndrome: a retrospective observational study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1664–1672.

23. Bruyneel A, Catteau-Jonard S, Decanter C, et al. Polycystic ovary syndrome: what are the obstetrical risks? Gynecol Obstet Fertil. 2014;42:104–111.

24. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol. 2014 Oct;171(4):P1-29. doi: 10.1530/EJE-14-0253. Epub 2014 May 21. PMID: 24849517.

25. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004 Jan;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004. PMID: 14711538.

26. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016 Nov;37:5-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.009. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27151631.

27. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome--PART 1. Endocr Pract. 2015 Nov;21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC. PMID: 26509855.

28. Cunha A, Póvoa AM. Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review. Porto Biomed J. 2021 Jan 26;6(1):e116. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000116. PMID: 33532657; PMCID: PMC7846416.

29. Jain T, Negris O, Brown D, Galic I, Salimgaraev R, Zhaunova L. Characterization of polycystic ovary syndrome among Flo app users around the world. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):36. Published 2021 Mar 3. doi:10.1186/s12958-021-00719-y.

30. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2018;110:364–379.

31. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018 Sep 1;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. Erratum in: Hum Reprod. 2019 Feb 1;34(2):388. PMID: 30052961; PMCID: PMC6112576

32. Pasquali R. Contemporary approaches to the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2018;9(4):123-134. doi:10.1177/2042018818756790.

33. Ахмедов А. Т., Особенности иммунной системы при врожденных пороков сердца, // EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2022. Vol. 2 No. 3 EJMMP. – C. 35-40

34. Ахмедов А. Т., Сравнительная оценка иммунологических параметров лабораторных животных аутоимплантации тимуса в динамике наблюдения, // EUROPEAN JOURNAL OF MODERN MEDICINE AND PRACTICE. – 2022. - Vol. 2 No. 3: EJMMP. C. 40-45